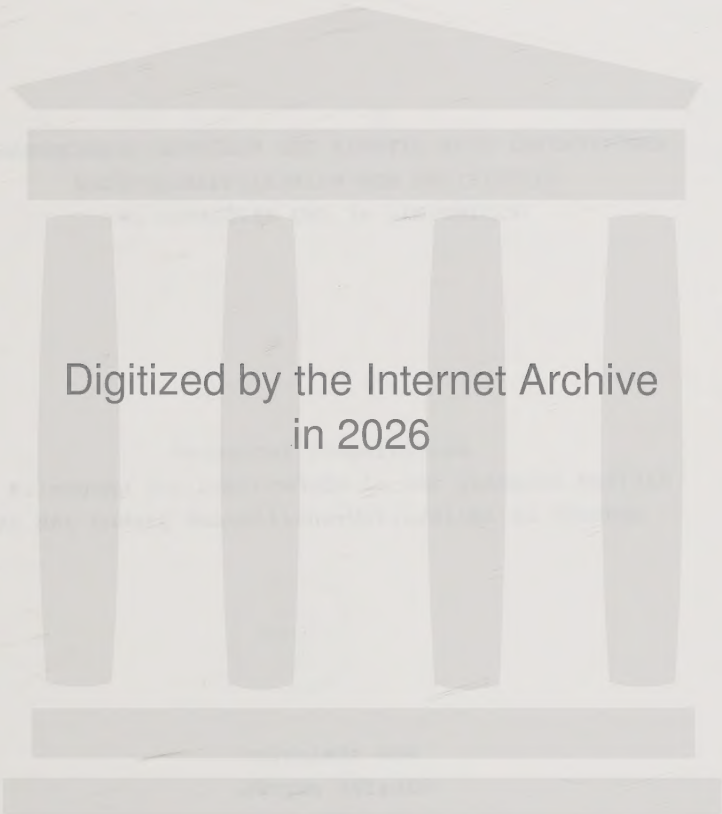
SERUMKONZENTRATIONEN UND KINETIK NACH INTRAVENÖSER HOCHDOSISAPPLIKATION VON ANTIBIOTIKA (4g CEFAZOLIN UND 3g LINCOMYCIN)

Jürgen Pätzold

1979


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0076

Aus der Universitätskinderklinik München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Direktor: Prof. Dr. K. Betke)

SERUMKONZENTRATIONEN UND KINETIK NACH INTRAVENÖSER HOCHDOSISAPPLIKATION VON ANTIBIOTIKA (4g CEFAZOLIN UND 3g LINCOMYCIN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Pätzold
aus
Passau

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. D. Adam
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.8.1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einführung	1
2.	Pharmakokinetische Untersuchungen mit Cefazolin	3
2.1.	Probanden und Methodik	3
2.2.	Rechnerische Auswertung	5
2.3.	Ergebnisse	8
2.4.	Diskussion	10
3.	Pharmakokinetische Untersuchungen mit Lincomycin	13
3.1.	Probanden und Methodik	13
3.2.	Rechnerische Auswertung	15
3.3.	Ergebnisse	18
3.4.	Diskussion	25
4.	Zusammenfassung	27
5.	Literatur	29

1. Einführung:

Bei schweren Infektionen mit weniger empfindlichen Keimen oder in schwer erreichbaren Gewebezonen ist es erforderlich, relativ hohe Dosen eines Antibiotikums zu verabreichen. So kann, je nach Resistenzlage, besonders bei Infektionen mit gramnegativen Erregern Cefazolin und bei grampositiven Keimen Lincomycin in Frage kommen.

Cefazolin[1], 1969 erstmalig beschrieben, ist ein Cephalosporin mit dem für diese Gruppe typischen Wirkungsspektrum. Es ist bei gramnegativen Keimen wie E.coli und Klebsiellen deutlich wirksamer als Cephaloridin und Cephalotin und nur wenig schwächer bei Hämophilus influenzae und Proteus mirabilis.

Lincomycin[2] hingegen, 1962 erstmals aus Streptomyces lincolnensis isoliert, besitzt ein dem Erythromycin vergleichbares Spektrum. So hat es bei der Therapie der Osteomyelitis, Sinusitis und anderen bakteriellen Infektionen, die von Diplokokken und Staphylokokken verursacht sind, seinen festen Platz. Auch stellt es für den Komplex der Penicillinunverträglichkeit eine wichtige Alternative dar.

Hohe Spitzenkonzentrationen im Blut nach einer Kurzinfusion fördern aufgrund eines relativ hohen Diffusionsdruckes die Penetration des applizierten Antibiotikums in das Gewebe. Dies ist um so mehr notwendig bei Substanzen mit einer hohen Eiweißbindung, wie bei Cefazolin mit 86 % und bei Lincomycin mit bis zu 75 % Eiweißbindung, da nur der jeweils freie Anteil antimikrobiell wirksam ist. Nur wenn im Gewebe, dem eigentlichen Ort der Infektion, ausreichende Antibiotikakonzentrationen vorhanden sind, besteht die Möglichkeit eines raschen und durchgreifenden klinischen Erfolges.

1, Zolicef^{R}, Lappe-Bristol, Bensberg, Bundesrepublik Deutschland
2, Albiotic^{R}, Upjohn GmbH, Heppenheim / Bergstraße

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Serumkonzentrationen sowie das pharmakokinetische Verhalten von Cefazolin und Lincomycin nach 60 minütiger intravenöser Kurzinfusion in der Hochdosisapplikation von 4g bzw. 3g untersucht.

2. Pharmakokinetische Untersuchungen mit Cefazolin

2.1. Probanden und Methodik

25 gesunde freiwillige Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 27 Jahren, davon 10 weibliche und 15 männliche, wurden in die Untersuchungen einbezogen. Die Versuchspersonen hatten keine Niereninsuffizienz (Harnstoff-N im Serum zwischen 7 und 18 mg/100 ml, Kreatinin 0,6-1,2 mg/100 ml) und vor der Cefazolin-Gabe kein anderes Antibiotikum erhalten. Das Körpergewicht der Probanden lag zwischen 44 und 93 kg mit einem Durchschnitt von 67,5 kg.

Jede Versuchsperson erhielt 4 g Cefazolin in einer Kurzinfusion von 60 Minuten Dauer. Die handelsübliche Substanz wurde unmittelbar vor der Applikation in 100 ml sterilem Aqua destillata gelöst und mit Hilfe eines geeichten Infusomaten in der angegebenen Zeitdauer infundiert.

Die Blutentnahmen erfolgten vor und unmittelbar nach Beendigung der Infusion, und zwar nach 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 und 480 Minuten (aus einer Braunüle am anderen Arm). Das Venenblut wurde sogleich nach der Entnahme zentrifugiert, das Serum abpippetiert und bis zur Weiterverarbeitung in sterilen Plastikröhrchen bei -20° C aufbewahrt.

Zur Ermittlung der Urin-Recovery wurde Harn nach 1, 2, 4 und 8 Stunden bei vier Versuchspersonen gesammelt und die Gesamtmenge ermittelt. Aliquote Anteile der Urinproben wurden ebenfalls bis zur Verarbeitung bei -20° C aufbewahrt.

Die Bestimmung der Cefazolin-Konzentrationen in Serum und Harn erfolgte im Agar Lochtest mit der Diffusionsmethode (2) unter Verwendung von Base-Agar (Nr. 2 Difco) und Seed-Agar (Nr. 1 Difco). Als Teststamm diente Bacillus subtilis ATCC 6633 (1,5-2,5 X 10^9 Sporen pro ml in 0,85 % Kochsalzlösung, BBl Best.-Nr. 12 084). Als Testsubstanz wurde Cefazolin-Natrium (Bristol-Arzneimittel, Bensberg) mit einer Aktivität von 905 mcg/mg in

Phosphatpuffer (pH 6) in einer Konzentration von 1000 mcg/ml gelöst. Von dieser Cefazolin-Stammlösung wurden für den Serum- und Urinstandard täglich Verdünnungen in den Konzentrationen 1, 2, 3 und 4 µg/ml in Rinderserum/Phosphatpuffer im Verhältnis 1 : 1 bzw. in Phosphatpuffer ohne Serumzusatz für die Konzentrationsermittlung im Urin hergestellt. Die zu untersuchenden Serumproben wurden ebenfalls mit einer Rinderserum/Phosphatpuffer-Lösung (Verhältnis 1 : 1) entsprechend verdünnt. Handelsübliche Petri-Schalen aus Plastik (Ø 150 mm) wurden mit 14,5 ml Base-Agar beschickt und zwei Stunden getrocknet. Über diesen Base-Agar wurden 5 ml Seed-Agar, in welchen 0,2 ml der Keimsuspension (Herstellung: Original BBL-Suspension wird mit Phosphatpufferlösung im Coleman-Photometer, Model Junior, bei 546 nm auf eine Extinktion von 0,32 eingestellt) eingebracht waren, geschichtet.

In die mit einem Korkbohrer von 10 mm Durchmesser aus dem Agar ausgestanzten Löcher wurde zur Bestimmung der Cefazolin-Standardkurve die Substanz in den erwähnten Verdünnungsstufen und die zu testenden Serumproben (nach entsprechender Verdünnung), sowie die Urinproben (nach entsprechender Verdünnung) in einer Menge von jeweils 0,2 ml exakt einpippetiert. Nach einer Bebrütungszeit von 18 Stunden bei 37° C wurden die Hemmhofdurchmesser mit einer Genauigkeit von 0,5 mm mit Hilfe eines von unten beleuchteten Projektionsgerätes mit eingebauter Nonius-Meßvorrichtung gemessen.

Der Hemmhofdurchmesser betrug bei einer Konzentration von 2,5 µg/ml 20,5 mm. Alle Bestimmungen wurden dreifach ausgeführt und teilweise nach mehreren Wochen wiederholt. Ein Verlust an Aktivität durch Lagerung bei -20° C konnte dabei nicht festgestellt werden.

Zur Darstellung der Standardkurve und Ermittlung der unbekannten Serum- und Urinwerte wurden die Hemmhofdurchmesser in mm auf der Abszisse und die Konzentrationen in µg/ml auf der Ordinate eines Koordinatensystems mit linear eingeteilter Abszisse und logarithmisch aufgeteilter Ordinate eingetragen. Verwendet wurde graphisches Papier Schleicher & Schüll Nr. 373 1/2 (7).

2.2. Rechnerische Auswertung

Die graphische Darstellung der experimentell ermittelten Serumkonzentrationen im halblogarithmischen System läßt erkennen, daß in fast allen Fällen die Serumkonzentration exponentiell abfällt.

Gibaldi und andere Autoren (3, 4, 5, 10, 11, 13) haben zwar die Vorteile der Berechnung der Substanzverteilung im Organismus nach einem offenen Zwei-Kompartimentmodell dargelegt, im vorliegenden Fall ist jedoch wegen der notwendigen relativ langen Infusionsdauer von 60 Minuten und aufgrund der in dieser Zeit bereits erfolgenden Distribution und Ausscheidung eine korrekte rechnerische Auswertung nur nach dem Ein-Kompartimentmodell nach der Gleichung

$$C_t = \frac{k_0}{V \times k_2} (1 - e^{-k_2 t}) \quad \text{möglich}$$

Hierbei wird die Infusionsrate mit k_o bezeichnet. Die Fläche unter der Kurve der Serumwerte F_o^∞ wurde nach C_t/k_2, und C_t durch Berechnung mittels eines Programmes für polynomische Regression auf dem Hewlett-Packardrechner 9830 A ermittelt. Das Verteilungsvolumen V ergibt sich aus

$$V = \frac{k_0}{c_t \times k_2} (1 - e^{-k_2 t}). \quad (t = 60 \text{ Minuten})$$

Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ errechnet sich aus $\ln 2/k_2$, die totale Clearance aus der Formel $V \times k_2$. Zu allen gefundenen Werten sind die Mittelwerte aus n = 25 ($\bar{x}$) und die Streuung der Mittelwerte ($S_{\bar{x}}$) angegeben.

Tabelle 1: Serumkonzentrationen (µg/ml) bei 25 Probanden nach intravenöser Kurzinfusion von 4 g Cefazolin (60 Minuten)

	Alter (Jahre)	Gewicht kg	Vor Beginn d. Infusion	5 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.	360 Min.	480 Min.
1. G.K.	29	56	0	512,6	400,9	345,4	128,7	162,2	87,7	28,5	11,0
2. O.K.	24	83	0	384,0	373,0	239,4	168,5	129,0	39,7	17,1	7,0
3. C.N.	25	59	0	462,0	386,4	300,1	213,0	177,5	80,0	40,2	16,0
4. G.H.	21	63	0	458,0	386,4	272,7	226,9	131,1	43,0	15,5	8,0
5. W.S.	31	62	0	512,6	354,2	273,7	206,6	169,8	60,1	25,8	11,0
6. E.S.	33	55	0	442,0	392,8	303,0	206,6	166,3	50,5	23,8	9,0
7. H.D.	23	85	0	257,0	233,5	188,9	135,3	106,6	34,1	14,2	4,6
8. H.B.	26	75	0	361,8	309,1	220,2	172,5	126,0	47,7	17,9	9,5
9. K.S.	29	72	0	353,8	297,9	221,2	184,7	127,0	61,4	24,3	7,0
10. H.H.	26	63	0	452,3	384,8	267,7	209,8	150,0	53,6	17,9	7,5
11. R.T.	39	77	0	337,9	320,4	244,4	176,6	129,5	57,0	27,3	12,5
12. M.R.	28	60	0	442,0	370,3	241,4	179,8	132,2	44,3	16,0	7,0
13. R.Z.	27	59	0	450,2	312,0	245,4	140,1	132,4	49,9	19,7	7,5
14. T.H.	22	60	0	703,5	449,2	299,0	226,0	129,0	36,6	19,8	7,0
15. I.S.	20	57	0	458,9	437,9	293,0	252,2	166,3	52,7	21,1	9,5
16. R.S.	32	74	0	317,4	304,4	200,0	188,7	129,4	44,0	19,2	10,0
17. M.H.	27	65	0	419,2	374,3	271,7	161,2	133,6	42,8	19,4	7,0
18. H.H.	25	71	0	357,8	344,5	223,2	190,4	111,7	49,3	19,9	9,3
19. H.M.	29	84	0	478,4	429,9	281,8	182,5	141,8	60,1	27,6	13,5
20. E.E.	24	44	0	480,4	370,7	304,0	228,6	129,5	65,1	26,2	9,5
21. J.P.	27	72	0	301,5	260,8	230,3	167,6	113,7	46,2	13,6	6,8
22. K.K.	25	78	0	321,6	271,0	269,0	198,5	121,9	41,5	15,5	6,5
23. B.S.	23	58	0	371,8	322,0	239,4	193,0	116,0	38,1	13,6	4,5
24. A.P.	27	75	0	287,4	267,3	180,8	154,0	97,0	28,2	9,6	3,5
25. V.S.	35	75	0	321,6	254,4	210,1	162,0	116,3	44,0	13,6	9,0
$\bar{x}$				409,83	344,32	254,63	189,75	133,83	50,30	20,29	8,55
$S_{\bar{x}}$				95,68	60,12	40,86	29,17	20,84	13,55	6,57	2,83

Tabelle 2: Harnrecovery nach i.v.-Gabe von 4 g Cefazolin (Zahl der Versuchspersonen: n = 4)

			0-1 h	1-2 h	2-4 h	4-8 h	Cefazolin in g gesamt	Harnausscheidung gesamt %
Versuchs-Person 22 K.K.	Harnmenge	ml	127	62	89	198		
	Cefazolin	µg/ml	12 110	9 997	5 815	1 725		
	Cefazolin gesamt	µg	1 537 970	619 814	517 535	341 550	3,012	
	% Harnausscheidung		38,44	15,49	12,93	8,53		75,4
Versuchs-Person 23 B.S.	Harnmenge	ml	222	112	71	96		
	Cefazolin	µg/ml	8 980	4 650	11 580	520		
	Cefazolin gesamt	µg	1 993 560	520 800	822 180	49 920	3,386	
	% Harnausscheidung		49,83	13,02	20,55	1,24		84,6
Versuchs-Person 24 A.P.	Harnmenge	ml	205	68	65	245		
	Cefazolin	µg/ml	8 400	10 830	2 305	1 875		
	Cefazolin gesamt	µg	1 722 000	736 440	149 695	459 375	3,067	
	% Harnausscheidung		43,05	18,41	3,74	11,48		76,6
Versuchs-Person 25 V.S.	Harnmenge	ml	105	22	40	148		
	Cefazolin	µg/ml	32 700	7 730	3 320	2 165		
	Cefazolin gesamt	µg	3 433 500	170 060	132 800	320 420	4,056	
	% Harnauscheidung		85,83	4,25	3,32	8,01		100

2.3. Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die im Serum gemessenen Konzentrationen von Cefazolin nach Gabe einer intravenösen Kurzinfusion von 4 g in 60 Minuten zu den Entnahmezeiten (5 bis 480 Minuten) sowie Alter, Geschlecht und Gewicht der Versuchspersonen angegeben. Bei diesen 25 erwachsenen Männern und Frauen betrugen die mittleren Serumkonzentrationen 5 Minuten nach Beendigung der Infusion 410 µg/ml. Nach 60 Minuten war noch ein mittlerer Wert von 190 µg/ml vorhanden, der nach 8 Stunden auf durchschnittlich 8,5 µg/ml abgefallen war.

Die Tabelle 2 enthält die durchschnittliche Harnausscheidung bei vier Versuchspersonen. Nach acht Stunden waren im Durchschnitt 84 % der verabreichten Dosis ausgeschieden. Wie aus der Tabelle 2 weiterhin hervorgeht, weichen die gemessenen Harnkonzentrationen in Abhängigkeit von der ausgeschiedenen Urinmenge und dem Zeitpunkt der Bestimmung erheblich voneinander ab. So wurden in der ersten Sammelperiode (0-1 h) Substanzmengen zwischen 32 700 und 8400 µg/ml Urin gemessen, in der zweiten (1-2 h) zwischen 10 830 und 4650, in der dritten (2-4 h) zwischen 11 580 und 2305 sowie in der letzten (4-8 h) zwischen 2165 und 520 µg/ml Harn.

Die Tabelle 3 enthält die pharmakokinetischen Konstanten, die sich unter Zugrundelegung des Ein-Kompartimentmodells errechnen lassen. Aufgrund des großen Zahlenmaterials wurde hier auf die Darstellung der Einzelwerte verzichtet. Es wurden lediglich die Mittelwerte $\bar{x}$ mit der entsprechenden Standardabweichung $S_{\bar{x}}$ aus 25 Einzelwerten angegeben. Die durchschnittliche Serumhalbwertszeit beträgt nach dem Ein-Kompartimentmodell 87,38 Minuten. Im Mittel wurde bei diesem Modell ein Gesamtverteilungsvolumen von 9,20 Litern errechnet. Die Fläche unter dem Konzentrationsverlauf im Serum beträgt 44 626,15 µg · min · ml^{-1}. Die Clearance beträgt 73,4 ml/min.

Abb. 1 zeigt die Mittelwerte der Serumkonzentration mit dem errechneten Konzentrationsverlauf nach dem Ein-Kompartimentmodell. Die Daten wurden mit Hilfe von C_0 und k_2 ermittelt.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Konstanten unter Zugrundelegung eines Ein-Kompartimentmodells nach i.v. Gabe von 4 g Cefazolin (Zahl der Versuchspersonen n = 25) in Kurzinfusion (t = 60 Minuten

C_t	$\bar{x}$	354,16
µg/ml	$S_{\bar{x}}$	54,86
k_2	$\bar{x}$	0,00798
min^{-1}	$S_{\bar{x}}$	0,000652
$t_{1/2}$	$\bar{x}$	87,38
min	$S_{\bar{x}}$	7,32
V	$\bar{x}$	9,20
l	$S_{\bar{x}}$	1,46
F_o^{∞}	$\bar{x}$	44626,15
$\mu g \cdot min \cdot ml^{-1}$	$S_{\bar{x}}$	7640,19
Cl_{tot}	$\bar{x}$	73,42
ml/min	$S_{\bar{x}}$	11,74

F_o^{∞} (Fläche unter den Serumwerten) = C_t/k_2

V (absolutes Verteilungsvolumen = $\frac{k_o}{V \times k_2} (1-e^{-k_2 t})$

Cl_{tot} (totale Clearance) = $V \times k_2$

k_o = Infusionsrate = $\frac{4000 \text{ mg}}{60 \text{ Min.}}$

2.4. Diskussion

Die im Serum von 25 Probanden nach einer i.v.-Kurzinfusion von 4 g Cefazolin über 60 Minuten gefundenen biologisch aktiven Konzentrationen von durchschnittlich 410 µg/ml 5 Minuten nach Infusionsende, sowie von durchschnittlich 134 µg/ml nach zwei Stunden und 8,5 µg/ml nach acht Stunden bestätigen die gegenüber anderen Cephalosporin-Antibiotika bei gleicher Dosierung relativ hohen Konzentrationen (6) sowie die relativ verlangsamte Elimination der Substanz in Relation zu anderen Cephalosporinen.

Die gefundene Halbwertszeit von Cefazolin mit 87 Minuten nach dem Ein-Kompartimentmodell bestätigt die wesentlich höheren und länger anhaltenden Serumspiegel und bewegt sich in etwa im Rahmen der in der Literatur angegebenen Werte (1, 9, 12). Kirby und Regamey fanden bei einer Dosierung von 0,5 g i.v. eine Serumhalbwertszeit von 108 Minuten (6).

Das relativ niedrige Verteilungsvolumen von Cefazolin ist sicherlich teilweise mitverantwortlich für die höheren und auch länger anhaltenden Serumspiegel im Vergleich zu anderen Cephalosporinen (6) bei äquivalenter Dosierung. Diese hohen Ausgangswerte am Ende des Infusionszeitraumes erzeugen einen hohen "Diffusionsdruck" ins Gewebe, welcher die Penetration der Substanz in das periphere und zentrale Kompartiment zweifelsohne fördert.

Abb. 1 zeigt jedoch, daß bei Zugrundelegung des Ein-Kompartimentmodells die gemessenen Werte in der ersten Eliminationsphase (5, 15, 30 Minuten) nur grob beschrieben werden. Im Bereich höherer Plasmakonzentrationen erfolgt die Elimination stets rascher. Da es sich nach einer Infusionszeit von 60 Minuten wahrscheinlich nicht um einen reinen Verteilungsprozeß handelt, ist das Vorliegen einer Sättigungskinetik anzunehmen, d.h. bei hohen Antibiotikumkonzentrationen ist die Eiweißbindung bereits gesättigt und es liegt ein größerer Prozentsatz an Antibiotikum ungebunden vor. Die Elimination erfolgt dann schneller ($k'_e \approx 0{,}02$) innerhalb der ersten 30 Minuten. Die berechnete Gesamteliminationsgeschwindigkeit stellt demnach einen Durchschnittswert aus beiden Eliminationsphasen dar. Bei der relativ hohen Eiweiß-

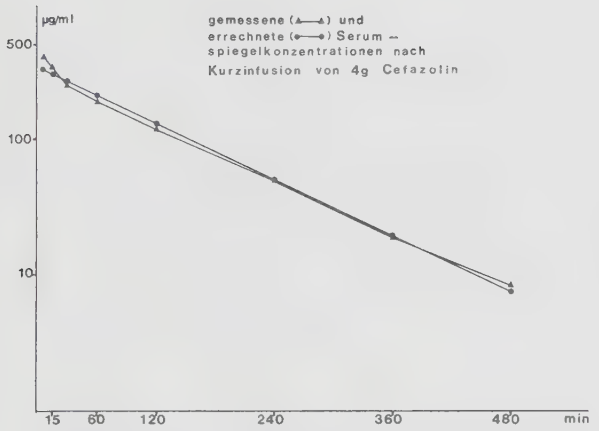


Abb. 1: Mittelwerte der Serumkonzentrationen nach i.v. Injektion (60 Minuten Infusionsdauer) von 4 g Cefazolin mit dem errechneten (●——●) Konzentrationsverlauf (Anpassung nach $y = C_o \times e^{-k_2 t}$) und den im Serum gemessenen Werten (▲——▲).

bindung von Cefazolin könnte dieser Effekt insofern eine Rolle spielen, als es denkbar ist, daß der "Diffusionsdruck" in das periphere Gewebe bei höheren Konzentrationen überproportional ansteigt, wenn die Konzentration an ungebundenem Cefazolin bei höherer Gesamtkonzentration ebenfalls überproportional zunimmt. Nichtlineare Eliminationskinetik bei Wirkstoffen mit hoher Eiweißbindung wurde auch von Krüger-Thiemer (14) beschrieben.

Setzt man die minimalen Hemmkonzentrationen von Cefazolin der meisten gramnegativen Erreger in vitro (12) in Relation zur Höhe der gefundenen Serumwerte, dann kann angenommen werden, daß der antimikrobielle Aktivitätsverlust aufgrund der relativ hohen Eiweißbindung von Cefazolin mit ca. 86 % (6), auch mehrere Stunden nach der Substanzapplikation, durch einen ausreichenden freien Anteil an Cefazolin ausgeglichen wird. Allerdings sind bei schweren Infektionen relativ hohe Dosen, wie im vorliegenden Fall von 4 g i.v., sicherlich erforderlich. Aufgrund der gefundenen Endkonzentrationen nach acht Stunden und der Urin-Recovery ist bei der Hochdosistherapie mit Cefazolin bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion die dreimalige Infusion in 24 Stunden zu empfehlen.

3. Pharmakokinetische Untersuchungen mit Lincomycin

3.1. Probanden und Methodik

10 klinisch gesunde freiwillige Versuchspersonen (8 männliche und 2 weibliche) ohne Einschränkung der Nierenfunktion im Alter von 24 bis 44 Jahren wurden in die Untersuchung einbezogen. Sie erhielten in der Versuchsserie 1 eine einmalige Dosis von 3 g Lincomycin i.v. in einer 1stündigen Kurzinfusion mit Hilfe eines Infusomaten, wobei die Substanz in 500 ml 5%-Glukoselösung gelöst war. Das Körpergewicht der Probanden lag zwischen 43 und 88 kg mit einem Durchschnitt von 74,5 kg. Nach einem Zeitraum von etwa 4 Monaten erhielten dieselben freiwilligen Probanden 2 x 3 g Lincomycin im Abstand von 8 h unter den gleichen Bedingungen.

Die Blutentnahmen erfolgten vor und unmittelbar nach Beendigung der Infusion sowie in der Versuchsserie 1 (3 g Lincomycin i.v.) 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 und 24 h später, in der Versuchsserie 2 (2 x 3 g Lincomycin i.v.) 7 h nach Beendigung der ersten Infusion und unmittelbar nach der anschließenden zweiten Infusion. Weitere Blutentnahmen erfolgten dann 1, 2, 3 und 15 h später. Alle Blutentnahmen wurden aus einer Braunüle am anderen Arm vorgenommen.

Das Venenblut wurde sogleich nach der Entnahme zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bis zur Weiterverarbeitung in sterilen Plastikröhrchen bei -20° C aufbewahrt.

Zur Ermittlung der Urin-Recovery wurde Harn nach 2, 4, 7, 9 und 24 h bei 4 zusätzlichen freiwilligen Versuchspersonen gesammelt und die Gesamtmenge ermittelt. Aliquote Anteile der Urinproben wurden ebenfalls bis zur Verarbeitung bei -20° C aufbewahrt.

Die Bestimmung der Lincomycin-Konzentrationen in Serum und Harn erfolgte im Agar-Lochtest (2) mit der Diffusionsmethode unter Verwendung von Base-Agar (Merck-Agar Nr. 5, Best.-Nr. 5271) und Seed-Agar (Merck-Agar Nr. 11, Best.-Nr. 5269). Als Teststamm

diente Sarcina lutea ATCC 9341. Mehrere Kolonien dieses Stammes wurden in 100 ml Nährlösung (bestehend aus Pepton 5,0; Yeast extract 1,5; Fleisch-Extrakt 1,5; Dextrose 1,0; NaCl 3,5; K_2HPO_4 3,68; KH_2PO_4 1,32; A. dest. ad 1000,0) suspendiert und für 24 h bei 37° C bebrütet. Die Aufbewahrung der so gewonnenen Zellsuspensionen erfolgte bei +5° C.

Als Testsubstanz wurde Lincomycin-hydrochlorid (Ch. Nr. 983 CY, Upjohn & Company, Kalamazoo, Michigan, USA) in Phosphatpufferlösung (pH 8) in einer Konzentration von 1 mg/ml gelöst. Von der Lincomycin-Stammlösung wurden täglich Verdünnungen in den Konzentrationen 0,2; 0,4; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5 µg/ml in Rinderserum-Phosphatpuffer (Verhältnis 1 : 1) hergestellt. Für die Konzentrationsermittlung im Urin wurden die täglichen Verdünnungen in Phosphatpufferlösung ohne Serumzusatz vorgenommen. Handelsübliche Petri-Schalen aus Plastik (Ø 150 mm) wurden mit 14,5 ml Base-Agar beschickt und 2 h getrocknet. Über diesen Base-Agar wurden 5 ml Seed-Agar, in den 0,2 ml der Keimsuspension eingebracht waren, geschichtet. In die mit einem Korkbohrer von 10 mm Durchmesser aus dem Agar ausgestanzten Löcher wurde zur Bestimmung der Standardkurve die Lincomycin-Lösung in den erwähnten Verdünnungsstufen und die zu testenden Serumproben (nach entsprechender Verdünnung) sowie die Urinproben (nach entsprechender Verdünnung) in einer Menge von jeweils 0,2 ml exakt einpipettiert. Nach einer Bebrütungszeit von 18 h bei 37° C wurden die Hemmhofdurchmesser mit einer Genauigkeit von 0,5 mm mit Hilfe eines von unten beleuchteten Projektionsgerätes mit eingebauter Nonius-Meßvorrichtung gemessen. Der Hemmhofdurchmesser betrug bei einer Konzentration von 0,5 µg/ml 21 mm. Alle Bestimmungen wurden 3fach ausgeführt und nach mehreren Monaten Lagerung bei -20° C wiederholt. Ein Aktivitätsverlust durch Lagerung konnte dabei nicht festgestellt werden. Zur Darstellung der Standardkurve und Ermittlung der unbekannten Serum- und Urinwerte wurden die Hemmhofdurchmesser in mm auf der Abszisse und die Konzentrationen in µg/ml auf der Ordinate eines Koordinatensystems mit linear eingeteilter Abszisse und logarithmisch aufgeteilter Ordinate eingetragen. Die Kurvenneigung, definiert als Abstand der Abszisse zwischen 2 Konzentrations-

stufen, betrug im Durchschnitt 110 mm. Verwendet wurde graphisches Papier (Schleicher & Schüll, Nr. 373 1/2 (6).

3.2. Rechnerische Auswertung

Die graphische Darstellung der experimentell ermittelten Serumkonzentrationen läßt erkennen, daß diese biexponentiell abfallen (s. Abb. 1). Einer relativ kurzen Phase der Verteilung der Substanz im Organismus folgt die wesentlich längere Eliminationsphase (sog. ß-Phase).

Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter erfolgte im vorliegenden Fall zunächst nach dem sogenannten 1-Kompartment-Modell (5) nach der Gleichung

$$C_t = \frac{k_0}{V \times k_2} (1 - e^{-k_2 t}).$$

Hierbei wird die Infusionsrate mit k_o bezeichnet. Die Fläche unter der Kurve der Serumwerte F_o^∞ wurde nach $C_o k_2$ und C_o und k_2 durch Berechnung mittels eines Programmes für polynomische Regression nach der Gleichung $C = C_o \cdot e^{-k_2 t}$ auf dem Hewlett-Packard-Rechner 9830 A ermittelt.

Das Verteilungsvolumen V ergibt sich aus

$$V = \frac{k_o}{C_t \times k_2} (1 - e^{-k_2 t}), \text{ wobei } t = 60 \text{ min ist.}$$

Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ errechnet sich aus $\ln 2/k_2$, die totale Clearance aus der Formel $V \times k_2$. Zu allen gefundenen Werten sind die Mittelwerte (n = 10) $\bar{x}$ und die Streuung der Mittelwerte $S_{\bar{x}}$ angegeben.

Da die Anpassung an das 1-Kompartment-Modell relativ schlecht ist, wurde auch eine Berechnung nach dem 2-Kompartment-Modell durchgeführt, obwohl dies bei einer Infusionszeit von 60 min nicht zulässig ist. Aufgrund der langen Halbwertszeit von $t_{1/2}$ = 286 min war jedoch eine sehr gute Anpassung an die gemessenen

Serumwerte möglich. Die Berechnung nach dem 2-Kompartment-Modell erfolgte nach der Gleichung

$$C_t = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$

mit Hilfe eines Siemens Großrechners, System 2002.

Bei Anwendung des 2-Kompartment-Modells errechnete sich die Fläche unter der Kurve der gemessenen Serumwerte nach der Gleichung

$$F_o^{\infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}.$$

Die totale Clearance ergab sich aus D/F_o^{∞}, wobei D der verabreichten Dosis entspricht. Die Eliminationskonstante k_{el} ergab sich aus $(A + B)/F_o^{\infty}$, die Transferkonstante vom zentralen in das periphere Kompartiment $k_{1/2}$ nach $\alpha + \beta - (k_{21} + k_{el})$, die Transferkonstante vom peripheren in das zentrale Kompartiment k_{21} aus $\frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$. Das Verteilungsvolumen V_1 im zentralen Kompartment errechnete sich aus $\frac{D}{A + B}$ und das Verteilungsvolumen während der ß-Phase $V_{d\beta}$, aus $\frac{V_1}{f_c}$, wobei f_c die Menge der im zentralen Kompartment während der ß-Phase vorhandenen biologisch aktiven Substanz bedeutet. f_c wurde nach der Gleichung $f_c = \frac{k_{21}}{\alpha}$ errechnet.

Schließlich wurde sowohl nach dem 1-Kompartment-Modell als auch nach dem 2-Kompartment-Modell (ß-Phase) die jeweilige Halbwertszeit ($t_{1/2}$ bzw. $t_{1/2\beta}$) berechnet (Lit. bei 3, 4, 5, 7, 8).

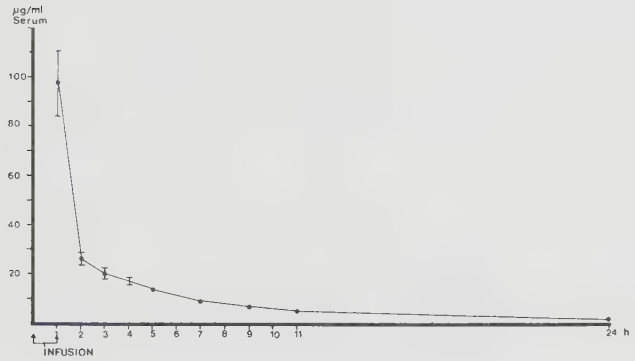


Abb. 1: Serumkonzentrationen in µg/ml (Mittelwerte und Standardabweichung) nach Kurzinfusion (Infusionszeit: 60 min) von 3 g Lincomycin bei 10 freiwilligen Versuchspersonen.

3.3. Ergebnisse

Versuchsreihe 1: 3 g Lincomycin i.v. in 60minütiger Kurzinfusion

In Tab. 1 sind die im Serum gemessenen Konzentrationen von Lincomycin nach Gabe einer i.v. Kurzinfusion von 3 g in 60 min zu den Entnahmezeiten 1 bis 24 h) sowie Alter und Gewicht der Versuchspersonen angegeben. Bei diesen 10 Versuchspersonen betrugen die mittleren Serumkonzentrationen unmittelbar nach Beendigung der Kurzinfusion 97,5 µg/ml. Nach 5 h war noch eine mittlere Konzentration von 13,53 µg/ml vorhanden, die nach 11 h auf 5,37 und nach 24 h auf 1,63 µg/ml Serum abgefallen war.

Tab. 2 enthält die durchschnittliche Harnausscheidung bei 4 Versuchspersonen. Nach 24 h waren im Durchschnitt 72,5 % der verabreichten Dosis im Harn ausgeschieden. Wie aus Tab. 2 weiter hervorgeht, weichen die gemessenen Harnkonzentrationen in Abhängigkeit von der ausgeschiedenen Urinmenge und dem Zeitpunkt der Bestimmung erheblich voneinander ab. So wurden in der ersten Sammelperiode (0-2 h) Substanzmengen zwischen 2397 und 13 804 µg/ml Urin gemessen, in der zweiten (2-4 h) zwischen 1587 und 4940, in der dritten (4-7 h) zwischen 1159 und 2722 und in der letzten (9-24 h) zwischen 229 und 278 µg/ml Harn.

Tab. 3 enthält die pharmakokinetischen Konstanten, die sich unter Zugrundelegung des 1-Kompartment-Modells errechnen lassen. Aufgrund des großen Zahlenmaterials wurde hier auf die Darstellung der Einzelwerte verzichtet. Es wurden lediglich die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit der entsprechenden Standardabweichung ($S_{\bar{x}}$) aus 10 Einzelwerten angegeben. In gleicher Weise wurde mit den für das 2-Kompartment-Modell errechneten Konstanten verfahren, die in Tab. 4 zusammengestellt sind.

Tab. 1: Serumkonzentrationen (µg/ml) bei 10 Probanden nach i.v. Kurzinfusion (60 min) von 3 g Lincomycin

Versuchsperson Nr.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Konzentrationen in µg/ml nach h								
			0	1	2	3	4	5	7	9	11	24
I	37	88	0	120,1	29,1	22,7	19,4	14,4	11,3	8,0	5,7	1,9
II	44	84	0	87,0	25,7	20,4	14,9	13,5	8,0	6,6	5,6	1,7
III	25	59	0	86,8	26,8	22,8	14,1	14,1	7,4	6,0	4,8	1,3
IV	26	43	0	149,6	40,8	27,9	20,1	13,7	8,6	5,9	3,7	1,2
V	24	82	0	84,8	26,6	22,1	19,5	15,2	10,5	9,1	7,2	2,4
VI	27	70	0	93,6	29,3	23,2	18,9	14,0	8,2	6,6	5,9	1,5
VII	31	73	0	114,5	23,0	14,9	14,7	10,0	8,2	5,7	5,0	1,6
VIII	29	81	0	56,7	22,7	16,8	16,4	12,9	10,9	6,2	5,3	1,2
IX	28	79	0	107,0	24,6	16,8	16,5	14,6	8,6	7,5	5,9	1,9
X	22	86	0	74,8	21,3	17,5	16,2	12,9	8,8	7,2	4,6	1,6
Mittelwert $\bar{x}$	29,3	74,5	-	97,49	26,99	20,51	17,07	13,53	9,05	6,88	5,37	1,63
Standardabweichung ($S_{\bar{x}}$)			-	26,21	5,52	3,97	2,22	1,43	1,34	1,07	0,93	0,37

Tab. 2: Harnrecovery nach i.v. Gabe von 3 g Lincomycin (Zahl der Versuchspersonen: n = 4). a = Konzentration in µg/ml Urin; b = Ausscheidungsmenge in g; c = Ausscheidungsmenge in %.

Versuchsperson		A	B	C	D
Gewicht (kg		76	54	62	60
Alter (Jahre)		22	34	21	29
Urinsammel-	a	13804	6324	2397	9947
periode	b	1,311	2,024	1,067	1,641
0-2 h	c	43,71	67,47	35,56	54,71
Urinsammel-	a	4444	2222	1587	4940
periode	b	0,267	0,189	0,386	0,222
2-4 h	c	8,9	6,3	12,86	7,41
Urinsammel-	a	2722	1159	2080	2236
periode	b	0,245	0,11	0,42	0,123
4-7 h	c	8,17	3,67	14,01	4,1
Urinsammel-	a	387	-	881	1088
periode	b	0,025	-	0,057	0,05
7-9 h	c	0,83	-	1,91	1,67
Urinsammel-	a	278	229	235	254
periode	b	0,185	0,136	0,121	0,118
9 - 24 h	c	6,17	4,53	4,04	3,95
Gesamt-ausscheidung (g)		2,03	2,46	2,05	2,15
Gesamt-ausscheidung (g)		67,78	81,97	68,38	71,84

Tab. 3: Pharmakokinetische Konstanten unter Zugrundelegung eines 1-Kompartment-Modells nach i.v. Gabe von 3 g Lincomycin (n = 10) in Kurzinfusion (60 min).

C_o µg/ml	$\bar{x}$	36,14
	$S_{\bar{x}}$	5,56
k_{2-1} min^{-1}	$\bar{x}$	0,00244
	$S_{\bar{x}}$	0,000237
$t_{1/2}$ min	$\bar{x}$	286,31
	$S_{\bar{x}}$	25,637
V l	$\bar{x}$	78,71
	$S_{\bar{x}}$	10,83
F_o^{∞} $\mu g \cdot min \cdot ml^{-1}$	$\bar{x}$	14805,39
	$S_{\bar{x}}$	1642,91
Cl_{tot} ml/min	$\bar{x}$	204,82
	$S_{\bar{x}}$	21,99

Tab. 4: Pharmakokinetische Konstanten unter Zugrundelegung eines 2-Kompartment-Modells nach i.v. Gabe von 3 g Lincomycin (n = 10) in Kurzinfusion (60 min).

A µg/ml	$\bar{x}$	1794,01
	$S_{\bar{x}}$	659,93
B µg/ml	$\bar{x}$	35,39
	$S_{\bar{x}}$	11,28
α min^{-1}	$\bar{x}$	0,05396
	$S_{\bar{x}}$	0,00602
ß min^{-1}	$\bar{x}$	0,002998
	$S_{\bar{x}}$	0,000752
$t_{1/2ß}$ min	$\bar{x}$	242,25
	$S_{\bar{x}}$	50,07
k_{21-1} min^{-1}	$\bar{x}$	0,00408
	$S_{\bar{x}}$	0,00093
k_{12-1} min^{-1}	$\bar{x}$	0,01295
	$S_{\bar{x}}$	0,00307
k_{el-1} min^{-1}	$\bar{x}$	0,03992
	$S_{\bar{x}}$	0,00717
F_o^{∞} $\mu g \cdot min \cdot ml^{-1}$	$\bar{x}$	44418,96
	$S_{\bar{x}}$	10989,00

Fortsetzung von Tab. 4

Cl_{tot} ml/min	$\bar{x}$	75,52
	$S_{\bar{x}}$	23,91
f_o	$\bar{x}$	0,0768
	$S_{\bar{x}}$	0,02134
V_1 [1] l	$\bar{x}$	2,004
	$S_{\bar{x}}$	1,305
V_D [2] l	$\bar{x}$	25,959
	$S_{\bar{x}}$	11,978
V_T [3] l	$\bar{x}$	23,954
	$S_{\bar{x}}$	10,789

[1] V_1 = Zentrales Verteilungsvolumen. [2] V_D = Gesamtverteilungsvolumen. [3] V_T = Peripheres Verteilungsvolumen

Die durchschnittliche Serumhalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt nach dem 1-Kompartment-Modell 286,31 min und nach dem 2-Kompartment-Modell ($t_{1/2\beta}$) 242,25 min.

Das nach dem 1-Kompartment-Modell berechnete Verteilungsvolumen (V) zeigt einen ungewöhnlich hohen Wert mit 78,71 l. Eine bessere Übereinstimmung mit den tatsächlichen Verhältnissen ergeben die nach dem 2-Kompartment-Modell berechneten Verteilungsvolumina V_D mit 25,95 und V_T mit 23,95 l.

Die Fläche unter dem Konzentrationsverlauf im Serum beträgt bei Berechnung nach dem 1-Kompartment-Modell 14 805,4 µg · min · ml^{-1} und nach dem 2-Kompartment-Modell 44 418,9 µg · min · ml^{-1}. Die totale Clearance der Substanz läßt sich mit 204,8 bzw. 75,5 ml/min je nach zugrunde gelegtem Berechnungsmodell ermitteln.

Alle übrigen pharmakokinetischen Konstanten sind den Tab. 3 und 4 entsprechend der Berechnung nach dem 1- bzw. 2-Kompartment-Modell zu entnehmen.

Versuchsreihe 2: 2 x 3 g Lincomycin i.v. in jeweils 60minütiger Kurzinfusion.

Die 2. Infusion von 3 g Lincomycin i.v. erfolgte 7 h nach Beendigung der 1. Infusion. Wie aus Abb. 2 und Tab. 5 ersichtlich, lagen die Serumkonzentrationen unmittelbar am Ende der 1. Infusion im Durchschnitt bei 106,0 µg/ml und am Ende der 2. Infusion geringfügig höher, nämlich bei 120 µg/ml im Durchschnitt.

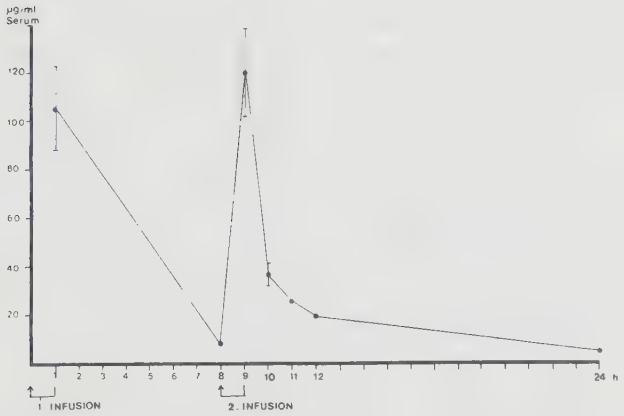


Abb. 2: Serumkonzentrationen in µg/ml (Mittelwerte und Standardabweichung) nach Kurzinfusion (Infusionszeit: 60 min) von 2mal 3 g Lincomycin bei 10 freiwilligen Versuchspersonen.

Aktivitätsverlust durch Lagerung

Die Bestimmung sämtlicher Serumkonzentrationen wurde nach einem Zeitraum von 5 Monaten wiederholt. Ein Aktivitätsverlust der Substanz im Serum durch Lagerung bei -20° C konnte dabei nicht festgestellt werden.

Tab. 5: Serumkonzentrationen (µg/ml) bei 10 freiwilligen Versuchspersonen nach i.v. Kurzinfusion (60 min) von 2 x 3 g Lincomycin. Die 2. Infusion erfolgte 7 h nach Beendigung der 1. Infusion.

Versuchs-person Nr.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Konzentration in µg/ml Serum nach h							
			0	1	8	9	10	11	12	24
I	37	88	0	78,0	11,0	119,0	31,7	26,4	21,4	6,3
II	44	84	0	147,0	7,3	54,4	34,0	25,8	17,4	5,3
III	25	59	0	100,0	9,6	107,0	34,0	26,0	19,3	6,1
IV	26	43	0	168,0	10,0	188,0	40,6	30,0	26,0	5,3
V	24	82	0	119,0	11,0	141,0	31,0	25,3	19,0	8,3
VI	27	70	0	70,0	9,5	109,0	32,3	28,3	17,0	7,7
VII	31	73	0	65,0	13,6	122,0	37,4	29,4	23,6	8,8
VIII	29	81	0	80,0	6,0	85,0	31,0	24,0	22,6	4,2
IX	28	79	0	113,0	11,7	149,0	61,0	26,0	21,7	6,4
X	22	86	0	120,0	8,3	130,0	40,0	27,0	22,3	6,5
Mittelwert $\bar{x}$	29,3	74,5	-	106,0	9,9	120,0	37,4	26,8	21,0	6,5
Standardabweichung $S_{\bar{x}}$			-	34,1	2,24	36,3	9,06	1,89	2,84	1,43

3.4. Diskussion

Wird Lincomycin in einer Dosierung von 3 g in einem Zeitraum von 60 min (sog. Kurzinfusion) i.v. appliziert, so ergeben sich relativ hohe Serumkonzentrationen von durchschnittlich 97,5 µg/ml bzw. 120 µg/ml nach Wiederholung der gleichen Dosis 7 h später am Ende des Infusionszeitraumes. Diese Konzentrationen im Serum fallen relativ langsam ab. So sind 4 h später noch 13,5 und weitere 10 h später immer noch 5,37 µg/ml durchschnittlich im Serum der Versuchspersonen nachweisbar. 24 h nach der 1. bzw. 15 h nach der 2. Infusion waren durchschnittlich noch 1,6 bzw. 6,5 µg/ml im Serum vorhanden. Die errechnete Halbwertszeit von 286,31 min im 1-Kompartment-Modell bzw. 242,45 min im 2-Kompartment-Modell entspricht den Befunden, die auch andere Untersucher erhoben haben (12), die im Durchschnitt mit 240 bzw. 270 bis 300 min (1) angegeben werden.

Nach den bisherigen Kenntnissen beträgt die Ausscheidung über die Niere etwa 20-40 % (1), wobei die durchschnittlichen Harnkonzentrationen dosisabhängig zwischen 10 und 120 µg/ml liegen. Wir fanden dagegen eine durchschnittliche renale Elimination von 72,5 % innerhalb von 24 h mit einer durchschnittlichen Urinkonzentration von 3000 µg/ml.

Das Verteilungsvolumen (V) erscheint nach Gabe von 3 g i.v. nach dem 1-Kompartment-Modell mit 78,71 l ungewöhnlich hoch. Es muß angenommen werden, daß dieser Wert vorwiegend durch eine schlechte rechnerische Anpassung an das 1-Kompartment-Modell zustande kommt. Während die gemessenen Werte am Ende des Infusionszeitraumes durchschnittlich 97,5 µg/ml im Serum betragen, liegt die durch Berechnung ermittelte Konzentration (C_o) im Mittel bei 36,1 µg/ml. Der Grund für diese schlechte Anpassung nach dem 1-Kompartment-Modell dürfte in dem relativ steilen Konzentrationsabfall nach Infusionsende zu suchen sein. Dieses Verhalten nach einer relativ langen Infusionszeit von 1 h deutet darauf hin, daß das Steady-state am Infusionsende nicht erreicht wurde, andernfalls müßte die Konzentration nach Beendigung der Infusion monoexponentiell abfallen. Diese Tatsache rechtfertigt den Versuch einer

rechnerischen Anpassung der gemessenen Serumkonzentrationen an das 2-Kompartment-Modell. Wird die Differenz zwischen beobachteten und berechneten Werten berücksichtigt, dann müssen Verteilungsvolumen und totale Clearance mit dem Faktor 0,27 sowie die Fläche unter der Kurve (F_o^{∞}) mit dem Faktor 2,7 multipliziert werden. Die Halbwertszeit würde dabei geringfügig kleiner und k_2 geringfügig größer werden. Bei Anwendung des 2-Kompartment-Modells ergibt sich trotz der langen Infusionszeit von 60 min eine fast deckungsgleiche rechnerische Anpassung an die gefundenen Werte. Letztlich muß aber auch diese Anpassung bei der Auswertung korrigiert werden, und zwar um denjenigen Teil der applizierten Dosis, der bei Infusionsende bereits wieder ausgeschieden war. Daraus folgt, daß die totale Clearance und die beiden Verteilungsvolumina (V_T und V_D) ebenfalls im Sinne einer Verringerung um etwa 40 % korrigiert werden müssen.

Der Sinn einer Therapie mit relativ hohen Dosen von Lincomycin kann nur darin liegen, mit der an sich nur bakteriostatisch wirksamen Substanz in Serum und Gewebe in möglicherweise bakterizide Bereiche zu kommen oder in schwer zugänglichen, d.h. weniger gut durchbluteten Bereichen des menschlichen Organismus auch noch therapeutisch ausreichende Konzentrationen am Wirkort zu erreichen. Die ermittelten Werte lassen erkennen, daß nach einer Applikation von 3 g Lincomycin i.v. auch nach längerem Zeitraum ausreichend hohe Konzentrationen im Serum vorhanden sind. Nach Verabreichung einer zweiten 3-g-Dosis steigen die Werte sogar so weit an, daß nach 24 h durchaus noch therapeutische Konzentrationen im Serum vorhanden sind. Mit den hohen Spitzenwerten unmittelbar nach Beendigung der Infusion können auch solche Erreger noch erreicht werden, die bei der üblichen Resistenzprüfung in vitro als nicht empfindlich gegenüber Lincomycin ermittelt worden sind. Eine Therapie mit hohen Dosen Lincomycin ist in allen Fällen gerechtfertigt, in denen Lincomycin-empfindliche Keime schwere lebensbedrohliche Infektionen verursachen.

4. Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Serumkonzentrationen sowie das pharmakokinetische Verhalten von Cefazolin und Lincomycin nach Hochdosisapplikation von 4g bzw. 3g in einer 60 minütigen Kurzinfusion untersucht. Mit diesen Dosierungen will man hohe Spitzenspiegel im Serum erreichen um aufgrund des dabei entstehenden relativ hohen Diffusionsdruckes die Penetration des applizierten Antibiotikums in das Gewebe zu fördern. Nur wenn hier, dem eigentlichen Ort der Infektion, ausreichende Antibiotikakonzentrationen vorhanden sind, besteht die Möglichkeit eines raschen und durchgreifenden klinischen Erfolges.

Mit dem Agar-Lochtest wurden die Serumkonzentrationen von Cefazolin und Lincomycin bei 25 bzw. 2 x 10 Probanden bestimmt.

Es fanden sich für Cefazolin 5 Minuten nach Infusionsende durchschnittlich 410 µg/ml, 2 Stunden später 134 µg/ml und nach 8 Stunden 8,5 µg/ml im Serum. Die Halbwertszeit betrug 87 Minuten und das absolute rechnerische Verteilungsvolumen 9,2 l. Hiermit lassen sich die höheren und länger anhaltenden Serumspiegel im Vergleich zu anderen Cephalosporinen teilweise erklären. Aufgrund der gefundenen Endkonzentration nach 8 Stunden und der durchschnittlichen Urinrecovery von 84% ist bei der Hochdosistherapie mit Cefazolin für Patienten ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion die dreimalige Infusion von jeweils 4g in 24 Stunden zu empfehlen.

Bei Lincomycin betrugen die durchschnittlichen Serumkonzentrationen 1 Stunde nach Infusionsende 97,5 µg/ml bzw. 120 µg/ml nach Wiederholung der gleichen Dosis 7 Stunden später in einer zweiten Versuchsserie mit den gleichen Probanden. Bei einmaliger Applikation betrugen die Serumspiegel nach 4 Stunden 13,5 µg/ml, nach 10 Stunden 5,37 µg/ml, nach 24 Stunden 1,6 µg/ml und bei der zweiten Versuchsserie betrugen die Serumspiegel 15 Stunden nach der letzten Infusion 6,5 µg/ml. Die Halbwertszeit errechnete sich im 1- bzw. 2-Kompartmentmodell mit 286 bzw. 242 Minuten. Die Urinrecovery innerhalb 24 Stunden betrug durchschnittlich

72,5 %. Die ermittelten Werte für Lincomycin lassen erkennen, daß nach einmaliger Applikation von 3g Lincomycin i.v. auch nach längerem Zeitraum die Konzentrationen im Serum ausreichend hoch sind. Mit den dabei erreichten Spitzenwerten unmittelbar nach Infusionsende können auch solche Erreger erreicht werden, die bei der üblichen Resistenzprüfung gegenüber Lincomycin in vitro nicht oder nur schwach empfindlich sind.

5. Literatur

1. Bartmann, K.:
Antimikrobielle Chemotherapie, S. 81, S. 116. Springer Verlag, Berlin 1974.

2. Bennett, M., Brodie, J.L., Benner, E.J., Kirby, W.M.M.:
Simplified, accurate method for antibiotic assay for clinical specimens. Appl. Microbiol. 14 (1966) 170 - 177.

3. Dittert, L.W., Griffen, W.O., LaPiana, J.C., Shainfeld,F.J., Doluisio, J.T.:
Pharmacokinetic interpretation of penicillin levels in serum and urine after intravenous administration. Antimicr. Ag. Chemother. (1969) 42 - 48.

4. Gibaldi, M., Perrier, D.:
Drug elimination and apparent volume of distribution in multicompartment systems. J. Pharm. Sci. 61 (1972) 952 - 958.

5. Gladtke, E., v. Hattingberg, H.M.:
Pharmakokinetik. Springer, Berlin 1973.

6. Kirby, W.M.M., Regamey, C.:
Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. infect. Dis. 128 (1973) 341 - 346.

7. Oberzill, W.:
Mikrobiologische Analytik, S. 245 - 288. Hans Carl, Nürnberg 1967.

8. Schneider, B.:
Die Problematik der methematischen Methoden in der Pharmakokinetik. In: Pharmacological and clinical significance of pharmacokinetics (Hrsg.: H.J.Dengler), S. 57. Schattauer, Stuttgart 1970.

9. Simon, C., Stille, W.:
Antibiotika Therapie in Klinik und Praxis, S. 57. Schattauer, Stuttgart 1975.

10. Sippel, J.:
Pharmakokinetik von Ampicillin und Ciclacillin nach intravenöser Applikation. Dissertation, Gießen 1974.

11. Wagner, J.G.:
Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics, S. 254. Drug Intelligence Publication, Hamilton, Ill. 1971.

12. Walter, A.M., Heilmeyer, A.M.:
Antibiotika-Fibel, S. 307, S. 497. Thieme, Stuttgart 1975.

13. Wirth, K., Hengstmann, J.H., Langebartels, F.H., Träger, S.:
Zur Kinetik von Ampicillin, Oxacillin und Carbenicillin nach intravenöser Kurzinfusion beim Menschen. Arzneimittel-Forsch. 26 (1976) 1709 - 1715.

14. Krüger-Thiemer, E.:
Die Lösung pharmakologischer Probleme durch Rechenautomaten. 6. Mitteilung: Modelle für den Einfluß der Eiweißbindung auf die Clearance von Arzneimitteln. Arzneimittel-Forsch. 16 (1966) 1431 - 1442.

Herrn Professor Dr. Dr. D. Adam möchte ich danken für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München für freundliche Unterstützung. Eine biostatistische Beratung war mit der Rechnerbenutzung nicht verbunden.
Ebenso bedanke ich mich bei Frl. Voigt für ihre Unterstützung.

Lebenslauf

Am 5.4.1948 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Werner Pätzold und seiner Frau Ingeborg, geborene Mehls, in Bad Pyrmont geboren. Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule am Paniersplatz in Nürnberg und trat dann ins Hans-Sachs-Gymnasium über. Durch eine berufliche Versetzung meines Vaters nach Passau bedingt, wechselte ich ans dortige Adalbert-Stifter-Gymnasium und erhielt am 23.7.68 das Zeugnis der Reife. 1968 bis 1970 leistete ich meinen 18 monatigen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Von 1970 bis 1972 studierte ich an der Technischen Universität München 4 Semester Chemie. Im Wintersemester 1972 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität zu München mit dem Studium der Humanmedizin und bestand hier das dritte medizinische Staatsexamen am 2.11.78. Nach Erhalt der Approbation nahm ich Anfang Dezember 1978 eine chirurgische Assistenzarztstelle an einer Städtischen Klinik in München